

О. В. Куприянова^{1,2}, В. А. Шевырин³,
А. Т. Лебедев⁴, Р. Г. Садыкова²,
В. Л. Русинов^{3,5}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18,
olgakupr2010@mail.ru,

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49,

³Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,

⁴Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, кафедра органической химии,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1/3,

⁵Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

N-(2-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-2-(ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ЭТАНАМИНЫ. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ*

Ключевые слова: NBOMe, агонисты 5-HT_{2A}-рецепторов, дифференциация позиционных изомеров, хроматография, масс-спектрометрия.

Перспективной биологической мишенью в поиске препаратов для лечения нейродегенеративных и психических заболеваний являются 5-HT_{2A}-рецепторы, которые играют ключевую роль в процессах обучения, восстановления рабочей памяти и когнитивных функций [1, 2]. В связи с этим агонисты 5-HT_{2A}-рецепторов представляют интерес в контексте поиска потенциальных средств для лечения нейродегенеративных расстройств. К одному из перспективных классов соединений относятся фенилэтиламины и в особенности N-(2-бензил)замещенные фенилэтиламины (–NBOMe) [3]. Однако активация 5-HT_{2A}-рецепторов также обуславливает психотомиметические свойства, которые ярко выражены у некоторых представителей класса –NBOMe (например, N-(2-метоксибензил)-2-(4-йодо-2,5-диметоксифенил)этанамин (25I-NBOMe),

N-(2-метоксибензил)-2-(2,5-диметоксифенил)этанамин (25H-NBOMe) и др.), в связи с чем их препараты обладают высокой токсичностью, часто становятся причиной ряда тяжелых отравлений и даже смертей, поэтому во многих странах они законодательно запрещены.

В то же время в случае изменения взаимного расположения двух метоксигрупп в бензольном кольце фенилэтильного фрагмента, соединения этой группы могут не иметь каких-либо психоактивных эффектов. Они не контролируются законодательством, способны проявлять ценные фармакологические свойства и могут быть очень перспективны для использования в медицинских целях [4, 5].

Поэтому для изучения нейропротекторных свойств нами были синтезированы пять *N*-(2-бензил)замещенных фенилэтиламинов (соединения 2–6 на рисунке), являющихся позиционными изомерами 25H-NBOMe (соединение 1 на рисунке). Также нами были определены их аналитические характеристики, которые позволили дифференцировать все шесть позиционных изомеров.

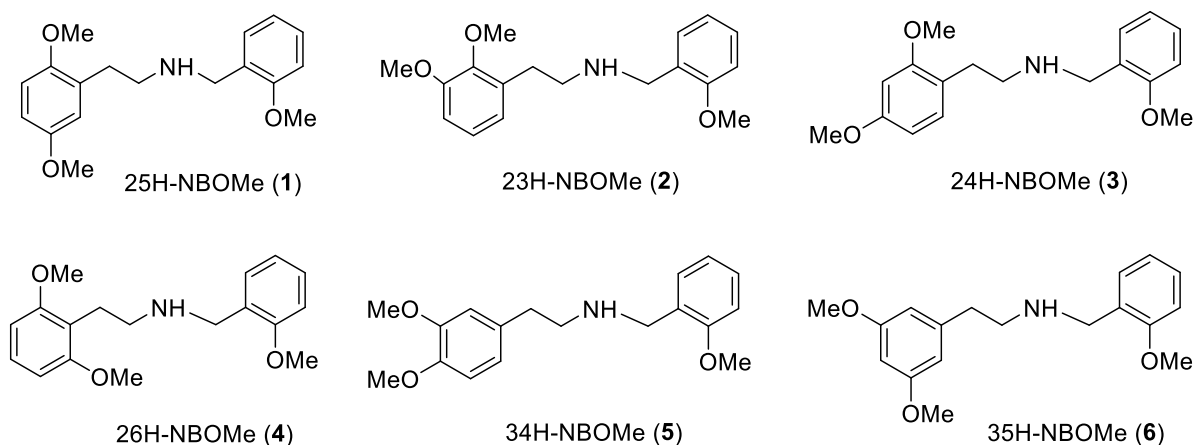


Рисунок. Структуры соединений 1–6

Для решения задачи дифференциации соединений 1–6 нами были использованы методы газовой и жидкостной обращенно-фазовой хроматографии (ГХ и ЖХ), предложены условия хроматографического разделения. Определены газохроматографические индексы удерживания изомеров 1–6 и их трифторацетильных дериватов, позволяющие идентифицировать соединения при проведении анализа методами ГХ и ГХ/МС.

Наряду с этим были изучены особенности масс-спектрометрической фрагментации соединений с использованием источников электронной ионизации и ионизации электрораспылением, что позволило выделить ключевые фрагментные ионы, различия в интенсивностях сигнала которых зависят от

взаимного расположения двух метоксигрупп в диметоксифенилэтильной части молекулы. Как было нами установлено, использование масс-спектров электронной ионизации для дифференциации изомеров может быть успешным только в случае регистрации как спектра самого соединения, так и спектра его трифторацетильного деривата, имеющего существенно большую вариативность интенсивностей сигналов ионов в масс-спектре в зависимости от структуры соединения. В то же время при проведении анализа методом ЖХ/МС зарегистрированные в условиях диссоциации, индуцируемой соударением, МС/МС-спектры высокого разрешения протонированных молекул соединений **1–6** позволяют дифференцировать позиционные изомеры без необходимости получения дериватов.

В данной работе впервые описан синтез соединений **2–4, 6**, химические структуры которых подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Впервые были определены аналитические характеристики для соединений **2–6**.

Комплексная оценка различий параметров хроматографического удерживания и масс-спектральных данных позиционных изомеров **1–6** позволяет успешно их дифференцировать, что особенно важно при проведении анализа биологических объектов и изучении метаболизма соединений, а также в криминалистической практике.

Предварительные биологические исследования нейропротекторных свойств с использованием в качестве модели рыбы-зебры (*Danio rerio*) [6] показали, что исследуемые соединения **2–6**, в особенности 24H-NBOMe (**3**), являются перспективными для изучения в плане коррекции когнитивных нарушений.

Список литературы

1. Harvey J. A. Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning // *Learning & Memory*. 2003. Vol. 10 (5). P. 355–362.
2. Meltzer Y. H., Massey W. B., Horiguchi M. Serotonin Receptors as Targets for Drugs Useful to Treat Psychosis and Cognitive Impairment in Schizophrenia // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012. Vol. 13 (8). P. 1572–1586.
3. Harmon J. L., Wills L. P., McOmish C. E. et al. 5-HT₂ Receptor Regulation of Mitochondrial Genes: Unexpected Pharmacological Effects of Agonists and Antagonists // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016. Vol. 357 (1), P. 1–9.
4. Vinogradova V. I., Golodnyuk T. I., Tulyaganov N. et al. Synthesis based on β -phenylethylamines. IV. Synthesis and antiarrhythmic activity of substituted phenylalkylamines and N-benzyltetrahydroisoquinolines // *Chem. Nat. Compd.* 1993. Vol. 29 (3). P. 341–345.

5. Nam D. H., Lee K. Y., Moon C. S., Lee Y. S. Synthesis and anticancer activity of chromone-based analogs of lavendustin A // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45 (9). P. 4288–4292.
6. Kalueff A. V., Echevarria D. J., Homechaudhuri S. et al. Zebrafish neurobehavioral phenomics for aquatic neuropharmacology and toxicology research // Aquat. Toxicol. 2016. Vol. 170. P. 297–309.

** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-03-00715, а также в рамках госзадания К(П)ФУ в сфере научной деятельности (проект 0671-2020-0058).*

УДК 547.721/.729

**В. А. Ларионов^{1,2,3}, С. А. Кузнецова¹, Ю. А. Рулев¹,
Ж. Кин³, А. Ф. Смольяков^{1,4}, В. И. Малеев¹,
Э. Меггерс³, М. Норт⁵, Ю. Н. Белоконов¹**

¹Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН),
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 28,
larionov@ineos.ac.ru,

²Российский университет дружбы народов (РУДН),
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,

³Марбургский университет им. Филиппа,
35043, Германия, г. Марбург, ул. Ханса-Меервайна, 4,

⁴Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова,
117997, Россия, г. Москва, Стремянный пер., 36,

⁵Университет Йорка,
YO10 5DD, Великобритания, г. Хезлингтон

НОВЫЕ ГОМО- И ГЕТЕРОГЕННЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФИКСАЦИИ CO₂ В ЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБОНАТЫ*

Ключевые слова: эпоксиды, углекислый газ, циклические карбонаты, металлокомплексы, хиральные катализаторы.

В настоящее время существует большая проблема с переработкой углекислого газа, являющегося одним из парниковых газов. Важнейшим химическим методом его фиксации является реакция циклоприсоединения CO₂ к эпоксидам с образованием циклических карбонатов. Эта реакция характеризуется атом-экономичностью, а полученные циклические карбонаты